

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2000344614 A

(43) Date of publication of application: 12.12.00

(51) Int. Cl. A61K 7/00
A61K 7/06
A61K 7/48
// C07C233/47

(21) Application number: 11156357

(22) Date of filing: 03.06.99

(71) Applicant: KAO CORP

(72) Inventor: SUZUKI YASUTO
WATANABE MIKAKO
OHASHI YUKIHIRO
MORIWAKI SHIGERU
TSUJI NAOKO

(54) SKIN PREPARATION FOR EXTERNAL USE

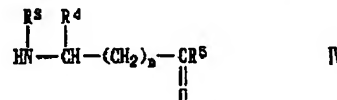
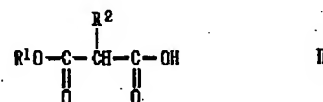
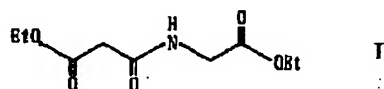
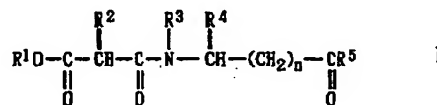
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin preparation for external use having preventing effects or improving effects on aging of skin such as occurrence of wrinkles or hair growth suppressing effects, etc., by including a specific malonamide derivative (salt) as an active ingredient.

SOLUTION: This skin preparation for external use is obtained by including a malonamide derivative (salt) represented by formula I [R¹ is H, an alkyl, an alkenyl or the like; R² is H, a (substituted)alkyl, a (substituted)alkenyl or the like; R³ is H, an alkyl or the like; R⁴ is H, a (substituted)alkyl or the like or R³ and R⁴ together may form a heterocyclic ring with the adjacent N; R⁵ is OH, an alkoxy, an amino acid residue or the like; n is 0-5] (e.g. a compound represented by formula II) as an active ingredient. The compound represented by formula I can be produced by a method, etc., for reacting, e.g. a half ester of malonic acid represented by formula III with an amino acid ester represented by formula IV in the presence of a dehydration condensing agent and then, as

necessary, reacting the resultant compound with a base. The amount of the formulated compound represented by formula I in the skin preparation for external use is preferably about 0.0001-40 wt. %.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-344614

(P2000-344614A)

(43) 公開日 平成12年12月12日 (2000. 12. 12)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テームト* (参考)

A 6 1 K 7/00

A 6 1 K 7/00

4 C 0 8 3

7/06

7/06

4 H 0 0 6

7/48

7/48

// C 0 7 C 233/47

C 0 7 C 233/47

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号

特願平11-156357

(71) 出願人 000000918

花王株式会社

東京都中央区日本橋茅場町 1 丁目14番10号

(22) 出願日

平成11年6月3日 (1999. 6. 3)

(72) 発明者 鈴木 康人

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社
社研究所内

(72) 発明者 渡辺 美香子

栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社
社研究所内

(74) 代理人 100068700

弁理士 有賀 三幸 (外4名)

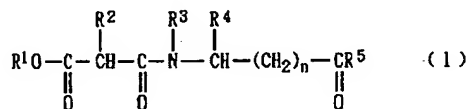
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【解決手段】 式 (1) で表される化合物を含有する皮膚外用剤。

【化1】



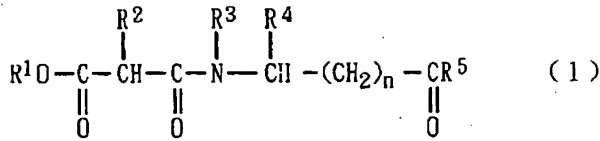
(R¹ はH、アルキルなど、R² はH、アルキルなど、
R³ はHなど、R⁴ はH、アルキル、アラルキルなど、
R⁵ はH、アルコキシなど、nは0~5)

【効果】 この化合物は、優れた皮膚老化防止又は改善効果や発毛抑制効果等を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)

【化1】



〔式中、 R^1 は水素原子、アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を示し； R^2 は水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル若しくはアラルキル基を示し； R^3 は水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示すか、 R^4 と一緒になって隣接する窒素原子とともに複素環を形成してもよい； R^4 は水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル若しくはアラルキル基を示すか、 R^3 と一緒になって前記の複素環を形成してもよい； R^5 は水酸基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基又はアミノ酸残基を示し； n は0～5の整数を示す〕で表されるマロン酸アミド誘導体又はその塩を含有する皮膚外用剤。

【請求項2】 一般式(1)中の R^1 が、水素原子、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基、 t -ブチル基又はベンジル基であり； R^2 が水素原子、 n -プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基、ベンジル基又はフェネチル基であり； R^3 が水素原子であり； R^4 が水素分子、 n -プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、 t -ブチル基、ベンジル基、フェネチル基又は4-フェニルベンジル基であり； R^5 が水酸基、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、 n -ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基又は t -ブチルオキシ基であり； n が1又は0である請求項1記載の皮膚外用剤。

【請求項3】 皮膚老化防止又は改善剤である請求項1又は2記載の皮膚外用剤。

【請求項4】 発毛抑制剤である請求項1又は2記載の皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は皮膚の老化防止又は改善効果や発毛抑制効果等を有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】皮膚老化に関する研究により、皮膚老化の原因として、加齢、乾燥、酸化、太陽光(紫外線)等による影響が主な因子に挙げられている。皮膚老化は、皮膚真皮におけるコラーゲンやエラスチンの減少、ヒアルロン酸をはじめとするムコ多糖類の減少、紫外線による細胞の損傷等により認知される。しかし、しわ発生防止等については、例えば、コラーゲン配合化粧品では充

分な効果は得られていない。又、紫外線との関連性から紫外線照射により生じた皮膚の老化について種々研究されているが、未だに紫外線吸収剤、紫外線防御剤にかわる化粧品が開発されていない。

【0003】美的外観から特に手足等における体毛は無い方が好ましいとする傾向が高まり、各種の体毛除去方法、例えば、シェーバー、抜毛器等を用いる機械的除去方法、脱毛剤を用いた体毛を毛根から抜去する方法、脱毛剤を用いてその化学的作用により体毛を除去する方法等が利用されている。しかしながら、これらの体毛除去方法は、皮膚に対して物理的又は化学的刺激を伴い、かつ、体毛除去の持続性には限界がある。そこで、体毛除去処理の軽減化が望まれている。

【0004】

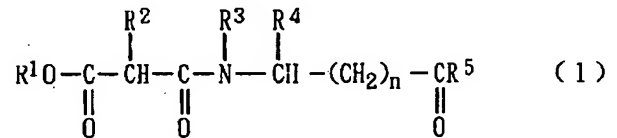
【発明が解決しようとする課題】本発明は、しわの発生等の皮膚の老化防止又は改善効果や発毛抑制効果等を有する皮膚外用剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は、下記一般式(1)で表されるマロン酸アミド誘導体又はその塩を含有する皮膚外用剤を提供するものである。

【0006】

【化2】



【0007】〔式中、 R^1 は水素原子、アルキル基、アルケニル基又はアラルキル基を示し； R^2 は水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル若しくはアラルキル基を示し； R^3 は水素原子、アルキル基又はアルケニル基を示すか、 R^4 と一緒になって隣接する窒素原子とともに複素環を形成してもよい； R^4 は水素原子、又は置換基を有していてもよいアルキル、アルケニル若しくはアラルキル基を示すか、 R^3 と一緒になって前記の複素環を形成してもよい； R^5 は水酸基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基又はアミノ酸残基を示し； n は0～5の整数を示す〕

【0008】

【発明の実施の形態】一般式(1)中の R^1 及び R^3 におけるアルキル基又はアルケニル基としては炭素数1～8のもの、特に炭素数1～4のもの、さらに炭素数1～4のアルキル基が好ましい。このうち、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基、 n -ブチル基、イソブチル基又は t -ブチル基が特に好ましい。アラルキル基としては、フェニルアルキル基、ビフェニルアルキル基、ナフチルアルキル基が挙げられるが、このうち、フェニル-C₁₋₆アルキル基、ビフェニル-C₁₋₆アルキル基が好ましく、ベンジル基がさらに好ましい。

R¹ としては、水素原子、炭素数1～8のアルキル基、フェニル-C₁₋₆アルキル基又はビフェニル-C₁₋₆アルキル基が特に好ましい。R³ としては、水素原子が最も好ましい。

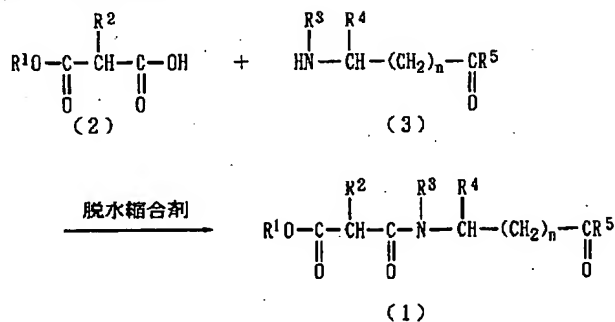
【0009】R² 及びR⁴ としては、水素原子、炭素数1～12の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル若しくはアルケニル基又はアラルキル基が好ましい。このうち、水素原子又は炭素数3～6の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル若しくはアルケニル基がより好ましく、中でも、水素原子、n-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、tert-ブチル基が特に好ましい。アラルキル基としては、フェニルアルキル基、ナフチルアルキル基が挙げられるが、このうち、フェニル-C₁₋₆アルキル基が好ましく、ベンジル基、フェネチル基がさらに好ましい。

【0010】R³ 及びR⁴ が一緒になって形成する複素環としては、ピロリジン環、ピペリジン環等が挙げられるが、ピロリジン環が好ましい。

【0011】R⁵ におけるアルコキシ基又はアルケニルオキシ基としては、炭素数1～8、特に炭素数1～4のアルコキシ又はアルケニルオキシ基、さらに炭素数1～4のアルコキシ基が好ましい。またアミノ酸残基としては、必須アミノ酸の残基が挙げられる。ここで当該アミノ酸のアミノ基と一般式(1)中のカルボニル基はアミド結合している。R⁵ としては、水酸基又は炭素数1～4のアルコキシ基が好ましく、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、n-ブチルオキシ基、イソブチルオキシ基、t-ブチルオキシ基が特に好ましい。nは、0又は1が最も好ましい。

【0012】一般式(1)のマロン酸アミド誘導体の塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アミン塩、アミノ酸塩、酸付加塩等が挙げられる。好ましくはアルカリ金属塩又はアミノ酸塩である。なお、一般式(1)の化合物は光学活性を有していてもよく、立体配置はR、Sのいずれでも、ラセミ体でもよい。また、本化合物は水和物の形態であってもよい。

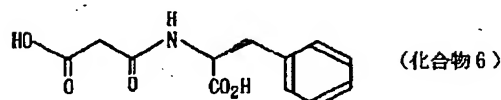
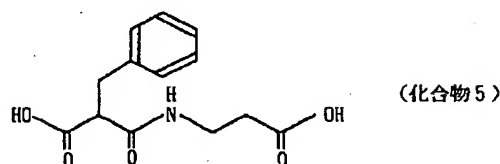
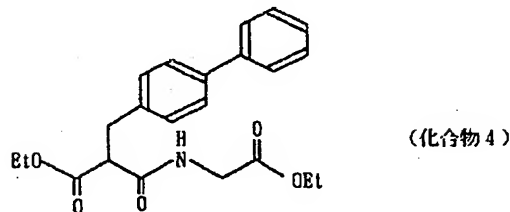
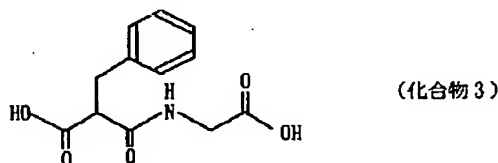
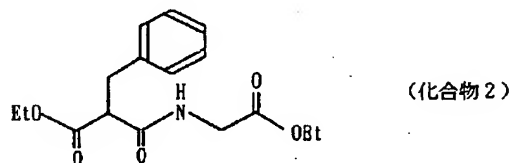
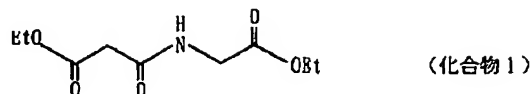
【0013】一般式(1)の化合物のうち、特に好ましい化合物としては、次のようなものを例示できる。



【0017】(R¹～R⁵、nは前記と同じ)すなわち、マロン酸ハーフエステル(2)とアミノ酸エステル

【0014】

【化3】



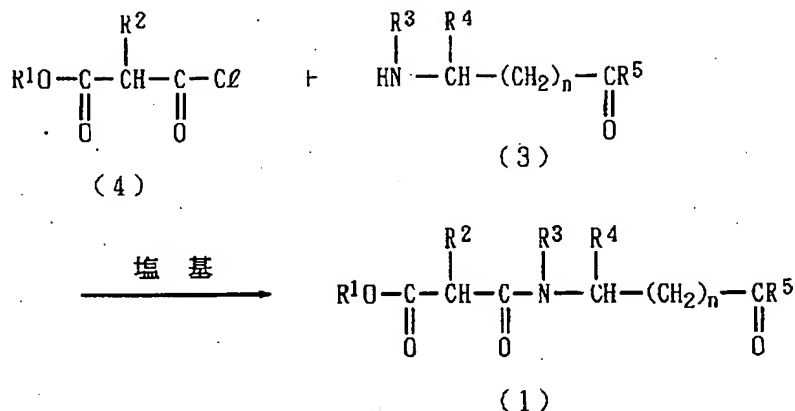
【0015】一般式(1)で表される化合物は、例えば次式のようなNakanoらの方法(Chem. Lett., 505-8(1990))により合成することができる。

【0016】

【化4】

(3)を脱水縮合剤の存在下で反応させる。必要に応じて水酸化ナトリウムなどの塩基を反応させて目的物を得

る。又、一般式(1)で表される化合物は次式のKatsukiらの方法(Bull. Chem. Soc. Jpn., 49, 3287-3290(1976))によっても合成することができる。



【0019】(R¹ ~ R⁵、nは前記と同じ)すなわち、マロン酸ハーフエステル酸クロリド(4)とアミノ酸エステル(3)を塩基の存在下で反応させる。必要に応じてハロゲン化アルキルによるアルキル化反応や水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解反応を行ない目的物を得る。

【0020】本発明の皮膚外用剤への上記一般式(1)の化合物又はその塩の配合量は特に制限はないが、全組成に対して、例えば、0.0001~40重量%が好ましく、0.01~20重量%が特に好ましい。

【0021】本発明の皮膚外用剤は、皮膚の老化で生じる、しわ、たるみ、はりの減少等の改善、防止、又は発毛抑制の目的で投与することが特に好ましい。

【0022】又、本発明の皮膚外用剤には、角化改善剤を配合して、さらにしわの発生等の皮膚の老化防止又は改善効果や発毛抑制効果等を向上せうる。この角化改善剤としてはスフィンゴシン誘導体等が挙げられる。

【0023】又、本発明の皮膚外用剤には、上記有効成分や上記角化改善剤以外に、本発明の効果を損なわない範囲で任意の成分を配合できる。例えば、精製水、植物抽出物、アルコール、キレート剤、各種油剤、界面活性剤、乳化剤、増粘剤、防腐剤、酸化防止剤、溶剤、薬効成分、粉体、色素、香料等を配合できる。又、本発明の皮膚外用剤には、必要に応じて既存の皮膚老化防止剤又は改善剤、既存の発毛抑制剤、紫外線吸収剤、紫外線防御剤、コラーゲン、保湿剤、抗炎症剤、抗酸化剤等を配合できる。

【0024】本発明の皮膚外用剤は、常法により種々の形態にでき、ローション状、乳液状、クリーム状、軟膏状、スティック状、有機溶媒や精製水等による溶液状、パック状、ゲル状等が好ましい。すなわち、本発明の皮膚外用剤はローション、オイルエッセンス、O/W型又はW/O型のクリーム、乳化型皮膚外用剤、パック、軟膏、ファンデーション、皮膚洗浄剤、トニック、浴用剤

【0018】

【化5】

等として使用される。

【0025】

【実施例】[合成例1]化合物1の合成

グリシンエチルエステル塩酸塩16.05g(114mmol)及びトリエチルアミン23.27g(228mmol)をクロロホルム50mLに溶解し、氷冷で5℃まで冷却した。そのままの温度でエチルマロン酸クロリド10.00g(57mmol)を滴下し、滴下終了後、薄層クロマトグラフィーで原料消失を確認した後、5%リン酸水溶液を加えて反応を終了した。有機層を蒸留水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。次いで溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン混合溶媒で溶出した。溶媒を留去して化合物1 9.40g(収率76%)を得た。
NMR(DMSO-*d*₆) δ: 2.48-2.51(m, 6H), 3.30(d, 2H, J=9Hz), 3.85(d, 2H, J=6Hz), 4.02-4.20(m, 4H), 8.49(t, 1H, J=5Hz).

【0026】[合成例2]化合物2の合成

化合物1 5.00g(23.0mmol)を無水テトラヒドロフラン50mLに溶解した。これを、水素化ナトリウム1.10g(27.6mmol)のテトラヒドロフラン30mLに懸濁した溶液中に加え、50℃に加熱した。さらにベンジルプロミド3.74g(21.9mmol)をゆっくりと滴下しそのままの温度で3時間攪拌した後、反応を終了した。冷却後、反応溶液に5%リン酸水溶液を加え、酢酸エチル300mLで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水及び飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。次いで溶媒を留去し、残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-*n*-ヘキサン混合溶媒で溶出した。溶媒を留去して化合物2 3.89g(収率55%)を得た。
NMR(DMSO-*d*₆) δ: 1.10(t, 3H, J=7Hz), 1.17(t, 3H, J=7Hz), 2.98(dd, 1H, J=7, 14Hz), 3.07(dd, 1H, J=8, 14Hz), 3.6

8(t, 1H, J=8Hz), 3.80(d, 2H, J=6Hz), 4.02(q, 2H, J=7Hz), 4.07(q, 2H, J=7Hz), 7.06-7.35(m, 5H), 8.57(t, 1H, J=6Hz).

【0027】〔合成例3〕化合物3の合成

化合物2 3.00g (9.8mmol) をメタノール30 mLに溶解した。水素化カリウム1.20g (21.5mmol) を水10mLに溶解したものを加え、室温で2時間攪拌し反応を終了した。メタノールを減圧留去した後、5%リン酸水溶液を加え、生成する結晶をろ過した。結晶を水洗し減圧乾燥し、化合物3 2.17g (収率88

%)を得た。

NMR(DMSO-d₆) δ: 2.95(dd, 1H, J=7, 18Hz), 3.05(dd, 1H, J=8, 18Hz), 3.60(t, 1H, J=7Hz), 3.74(d, 2H, J=6Hz), 7.07-7.38(m, 5H), 8.41(t, 1H, J=5Hz), 12.55(bs, 2H).

【0028】〔合成例4~6〕化合物4~6を、表1に示すアミノ酸エステル、ハロゲン化アルキルを用い、合成例1~3の方法に準じて合成した。

【0029】

【表1】

合成例	合成法	アミノ酸エステル	ハロゲン化アルキル	収率	NMR
4	2	—	プロモビフェニルメタン	61%	DMSO-d ₆ 1.11(t, 3H, J=9Hz), 1.15(t, 3H, J=7Hz), 2.99-3.20(m, 2H), 3.77(t, 1H, J=8Hz), 3.87(d, 2H, J=8Hz), 4.04(q, 2H, J=7Hz), 4.08(q, 2H, J=10Hz), 7.24-7.65(m, 9H), 8.63(t, 1H, J=5Hz)
5	123	β-アラニンメチルエステル塩酸塩	ベンジルプロミド	55%	DMSO-d ₆ 2.15-2.39(m, 2H), 2.90-3.09(m, 2H), 3.10-3.34(m, 2H), 3.54(t, 1H, J=8Hz), 7.00-7.35(m, 5H), 8.11(t, 1H, J=5Hz), 12.38(br. s, 2H)
6	13	L-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩	—	68%	DMSO-d ₆ 2.89(dd, 1H, J=9, 14Hz), 3.05(dd, 1H, J=5, 14Hz), 3.17(s, 2H), 4.45(dt, 1H, J=5, 8Hz), 7.08-7.45(m, 5H), 8.40(d, 1H, J=8Hz), 12.61(bs, 2H)

【0030】試験例1 ヘアレスマウスによるしわ形成抑制試験

ヘアレスマウス(HR/ICR, 実験開始時6週齢)の背部に、健康線用ランプ(東芝製、SE20)で、1回の照射量を1MED以下に調節してUV-B照射し、直後に被験化合物を含む80%エタノール溶液(被験体)を100μLを塗布した。この作業を20週間にわたって行なった。照射エネルギー量はUV-Radiometer(TOKYO OPTICAL社製、UVR-305/365D)を用いて測定した。また、コントロールとして80%エタノールのみを塗布したものを同様に試験した。試験終了後、形成されたしわの度数を肉眼により下記の基準(しわスコア)で評価した。結果を表2に示す。

【0031】<しわスコア>

0: しわが無形成

1: しわがかすかに形成

2: しわが微量形成

3: しわが若干形成

4: しわが強固に形成

【0032】

【表2】

被験体	塗布濃度	しわスコア
コントロール	—	3.06±0.13
化合物1	10mM	2.42±0.15
化合物2	1mM	1.25±0.12
化合物3	0.1mM	2.01±0.21
化合物4	0.1mM	1.81±0.14
化合物5	0.1mM	1.44±2.91
化合物6	1mM	1.83±0.09

【0033】表2の結果から、一般式(1)の化合物は、顕著なしわ形成抑制作用を有し、優れた皮膚老化防止・改善効果を示した。

【0034】試験例2 ラットによる皮膚弾力性維持試験

3週齢のSD系雄性ラットの両足底を4群に分け、被験物質(80%エタノール溶液)塗布群、溶媒(80%エタノール)塗布群、無処理群とした。UV-B(1MED以下)照射後、被験物質又は溶媒を1足当たり10μ

Lを塗布した。この作業を、隔日、週3回、6週間にわたって行なった。皮膚の弾力性測定はキュートメーターSES575(クレージュ・カザカ社製)を用い、500mbで3秒間吸引後、解放し、その後3秒間の計6秒間の変位を測定した。測定は1足当たり5回行ない、Ue値及びUf値を求めた。弾性繊維の直線性の解析はSEM写真の画像解析を用いたImokawaらの方法(J. Invest. Dermatol., 105, 254-258(1995))によった。すなわち、走査型電子顕微鏡(SEM)用試料は、試験終了後、ラット足底をメルコックス(大日本インキ(株))にて還流固定後、ギ酸消化を行ないSEMに供した。各試料ごとに採取1000倍のSEM写真からそれぞれ代表的な10枚を抽出し、拡大コピーをした後、均等に16分割した。各領域で任意の弾性繊維を一本抽出し、透明フィルム上に一定太さの線(8ピクセル幅)でトーレスした。この弾性繊維をトーレスした線の占める面積をA、トーレスが囲まれる最小面積の長方形の縦長をB、横長をCとして弾性繊維の直線性は $A/(B \times C)$ で表わされる。例えば、弾性繊維のトーレスが直線であれば直線性は1となる。結果を表3に示す。

【0035】

【表3】

被験物質	評価濃度	Ue値	Uf値	直線性
無処置群	—	0.03294±0.01531*	0.04833±0.01700*	0.7345±0.0333*
溶媒塗布群	—	0.02125±0.00875*	0.03333±0.01111*	0.5133±0.0600*
化合物2	0.1重量%	0.02341±0.01344*	0.04711±0.02133*	0.7221±0.0299*
化合物4	0.1重量%	0.03359±0.01131*	0.04323±0.01722*	0.7013±0.0655*

*: p<0.005(vs溶媒塗布群)

#: p<0.005(vs無処置群)

【0036】表3の結果から、一般式(1)の化合物はUV-Bによる皮膚の弾力性低下及びその原因となる弾性繊維の3次元構造の変性を強く予防する効果を示し、皮膚のはりを保持できる。

【0037】試験例3 マウスによる発毛抑制試験
生後6週齢のC₃Hマウス1群5匹の背部毛を、電気バリカン及び電気シェーバーを用い、皮膚を傷つけないように2×4cm²にわたり剃毛した。剃毛部位に試料を1日2回100μLずつ4週間にわたり塗布した。被験物質は溶媒(80%エタノール)に溶解して表3に示す濃度に調整した。対称群には溶媒のみを塗布した。3週間後、再生毛を観察するために、剃毛部分を一定倍率で撮影し、画像解析装置を用いて再生毛面積比(再生毛面積/剃毛面積)を対象群と比較した。発毛抑制率は、対象群の再生毛面積比を100としたときの相対値(%)で示した。結果を表4に示す。

【0038】

【表4】

被験体	塗布濃度	剃毛3週間後の発毛抑制率
化合物1	10mM	49.3%
化合物2	0.1mM	83.4%
化合物3	0.1mM	75.3%
化合物4	0.1mM	84.3%
化合物5	0.1mM	72.6%
化合物6	1mM	48.3%

【0039】表4の結果から、一般式(1)の化合物は優れた発毛抑制効果を有していた。

【0040】配合例1

次に示す配合で皮膚老化改善用クリームを常法に従い製造した。

	(重量%)
化合物2	0.2
ステアリン酸	2.0
セタノール	4.0
スクワレン	8.0
ワセリン	5.0
硬化パーム油	4.0
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート (20E.O.)	1.4
親油性モノステアリン酸グリセリン	2.4
ブチルパラベン	0.1
グリセリン	3.0
10.0重量%水酸化カリウム	0.2
香料	0.1
精製水	バランス
合計	100.0

【0041】配合例2

次に示す配合で皮膚老化防止・改善用パックを常法に従

いで製造した。

	(重量%)
化合物3	3.0
ポリビニルアルコール	20.0
グリセリン	5.0
エタノール	16.0
香料	0.1
色素	0.1
精製水	バランス
合計	100.0

【0042】配合例3

次に示す配合で発毛抑制ローションを製造した。すなわちAに属する成分を溶解し、これとは別にBに属する成

分を溶解した。AにBを添加して均一に攪拌混合し、発毛抑制ローションを得た。

	(重量%)
A. ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.8
エタノール	30.0
B. 化合物4	1.0
ドデシル硫酸ナトリウム	0.12
ドデシルメチルアミノキシド	0.18
イソプロピルアルコール	15.0
ベンジルアルコール	12.0
グリセリン	2.0
精製水	バランス
合計	100.0

【0043】配合例4

次に示す配合で発毛抑制エアゾールを製造した。すなわちAに属する成分を均一に混合して容器に入れ、常法に

よりBを容器に充填して発毛抑制エアゾールを製造した。

	(重量%)
A. 化合物5	1.0
セタノール	1.2
プロピレングリコール	4.0
エタノール	8.0
精製水	バランス

B. 液化石油ガス（噴射剤）
合計

4. 0
100. 0

【0044】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は優れた皮膚老化防

止又は改善効果や発毛抑制効果等を有し、かつ合成が容易である。

フロントページの続き

(72)発明者 大橋 幸浩
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内
(72)発明者 森脇 繁
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内
(72)発明者 辻 尚子
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会
社研究所内

Fターム(参考) 4C083 AA122 AB032 AB052 AC012
AC022 AC062 AC072 AC102
AC122 AC242 AC422 AC442
AC482 AC532 AC582 AC641
AC661 AC792 AD042 CC02
CC05 CC07 CC18 DD08 DD23
EE12
4H006 AA03 AB12 AB20 BJ50 BS10
BT12 BV22